

### 3,5-DISUBSTITUTED-TRIAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

**Publication number:** JP59062594

**Publication date:** 1984-04-10

**Inventor:** TOUNO TAKEO; HAYASHI EISAKU; KATORI  
TATSUHIKO; WAKABAYASHI TAKAKO; KUKITA  
KENICHI

**Applicant:** SS PHARMACEUTICAL CO

**Classification:**

- international: **C07D487/04; A61K31/505; A61P35/00; C07D487/00;  
A61K31/505; A61P35/00;** (IPC1-7): A61K31/505;  
C07D487/04

- European:

**Application number:** JP19820171172 19820930

**Priority number(s):** JP19820171172 19820930

Report a data error here

#### Abstract of **JP59062594**

**NEW MATERIAL:**The 3,5-disubstituted-triazolopyrimidine derivative of formula I (R is halogen, OH, lower alkoxy, phenoxy, substituted amino, or benzylthio). **EXAMPLE:**5-Chloro-3-phenyl-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidine. **USE:**An antitumor agent. **PROCESS:**The compound of formula I (R is halogen) is prepared e.g. by catalytically reducing the compound of formula II in the presence of a Raney Ni catalyst, etc., and diazotizing and cyclizing the product with sodium nitrite or isoamyl nitrite, etc. The obtained compound can be converted to another compound of formula I (R is R') by reacting with the compound of formula R'H (R is R other than halogen) in a solvent such as methanol.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

① 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—62594

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 487/04  
// A 61 K 31/505

識別記号  
1 1 5  
A D U

庁内整理番号  
8115—4C  
7169—4C

④ 公開 昭和59年(1984)4月10日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

④ 3, 5 - ジ置換 - トリアゾロピリミジン誘導体およびその製造法

茨城県北相馬郡利根町布川3081—11

① 特 願 昭57—171172

⑦ 発 明 者 若林貴子

成田市南平台1143成華寮

② 出 願 昭57(1982)9月30日

⑦ 発 明 者 荃田憲一

柏市松葉町1—19—14—403

⑦ 発 明 者 東野武郎  
静岡市池田1943—8

⑧ 出 願 人 エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目  
12番4号

⑦ 発 明 者 林英作  
静岡市聖一色158—1運動場前  
ハイム412

⑨ 代 理 人 弁理士 有賀三幸 外2名

⑦ 発 明 者 香取達彦

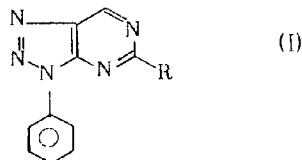
明 細 書

1. 発明の名称

3, 5 - ジ置換 - トリアゾロピリミジン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

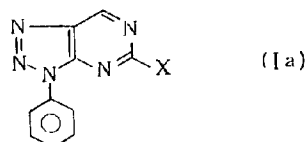
1 次の一般式(I)



(式中、Rはハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、置換アミノ基又はベンジルチオ基を示す)

で表わされる 3, 5 - ジ置換 - トリアゾロピリミジン誘導体。

2 次の一般式(Ia)



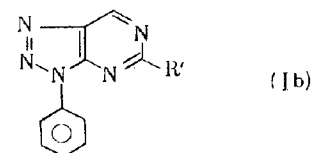
(式中、Xはハロゲン原子を示す)

で表わされる トリアゾロピリミジン化合物を、次の一般式(II)



(式中、R'は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、置換アミノ基又はベンジルチオ基を示す)

で表わされる化合物と反応させることを特徴とする次の一般式(Ib)

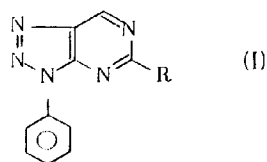


(式中、R'は前記と同じ)

で表わされる 3, 5 - ジ置換 - トリアゾロピリミジン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な 3, 5 - ジ置換 - トリアゾロピリミジン誘導体、更に詳細には、次の一般式(I)

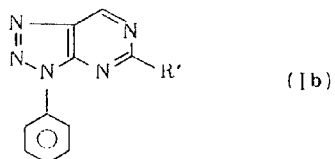


(式中、Rはハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、置換アミノ基又はベンジルチオ基を示す)

で表わされる3,5-ジ置換-トリアゾロピリミジン誘導体およびその製造法に関する。

従来、トリアゾロピリミジン誘導体としては、8-アザグアニンが抗腫瘍作用を有することが知られている。然しながら、5-置換-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン誘導体については、(I)式中、Rがアミノ基で表わされる化合物が知られている〔J. Pharm. and Pharmacol., 9, 46-67(1957)〕のみであり、しかもそれらの抗腫瘍作用については全く知られていない。

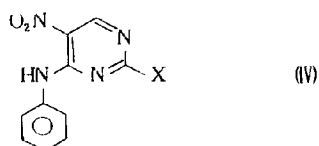
そこで本発明者は、一連の5-置換-3-フェ



(式中、R'は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、置換アミノ基又はベンジルチオ基を示す)

本発明の化合物(Ib)の置換基R'において、低級アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ基等が、また置換アミノ基としてはメチルアミノ、ベンジルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジノあるいはアニリノ基等が挙げられる。

本発明の化合物であり、また化合物(Ib)の原料でもある化合物(Ia)は、次の一般式(IV)



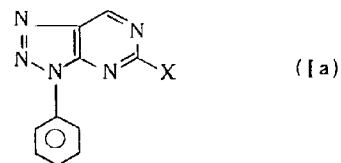
(式中、Xは前記と同じ)

ニル-3H-1,2,3-トリアゾロピリミジン誘導体を合成し、その抗腫瘍作用を検討した結果、上記公知化合物はほとんど抗腫瘍作用を示さないが、(I)式で表わされる新規化合物が優れた抗腫瘍作用を有することを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明の第一の目的は、優れた抗腫瘍作用を有する新規な3,5-ジ置換-トリアゾロピリミジン誘導体(I)を提供せんとするにある。

また、本発明の他の目的は、新規な3,5-ジ置換-トリアゾロピリミジン誘導体(I)を製造する方法を提供せんとするにある。

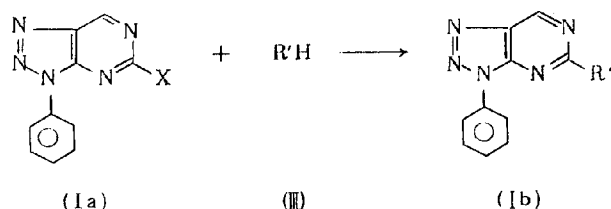
本発明の3,5-ジ置換-トリアゾロピリミジン誘導体は、Rの種類により次の(Ia)及び(Ib)に大別できる。



(式中、Xはハロゲン原子を示す)

で表わされる公知化合物(J. Chem. Soc., Perkin I, 1974, 1970)を適当な触媒、例えばラネーニッケル等の存在下接触還元し、次いで亜硝酸ナトリウムあるいは亜硝酸イソアミル等でジアゾ化し、閉環することにより容易に製造される。

本発明の化合物(Ib)は、例えば次の一般式に従って、化合物(Ia)に一般式(II)で表わされる化合物を反応させることによつて製造される。



本反応は、化合物(Ia)1モルに対し、化合物(II)を1~数モル用いて、無溶媒あるいは適当な溶媒中に行なわれる。なお、化合物(II)がアルコール類、メルカプタン類あるいは活性メチレン化合物の場合には、適当な塩基を1~数モル用いて反応を行

なりのが好ましい。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類あるいはベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素が使用される。反応は氷冷下又は水浴上で加温しながら数分乃至数時間行なわれる。

反応後溶媒を留去ないし吸引濾過し、そのまま、あるいは適当な溶媒で抽出した後溶媒を留去してから水、メタノール、エタノール、ベンゼン、クロロホルム、石油ベンジン、n-ヘキサン、石油エーテル、イソプロピルエーテル等の溶媒から再結晶して精製すれば目的化合物(1b)が得られる。尚これは必要に応じて、通常のカラムクロマトグラフィーで更に精製することができる。

次に斯くして得られる本発明化合物の代表的なものについて抗腫瘍作用を試験した結果を示す。



I R C 雄性マウス(5週令)を1群8匹とし、1匹あたり Sarcoma 180 腹水癌細胞  $5 \times 10^6$  個を腹腔内に移植して用いた。被検化合物は、下表に示す用量を0.5% CMC 含有生理食塩液に懸濁

し、移植後24時間後より、1日1回、合計6回腹腔内に投与した。薬理作用は次式により延命率を求め評価した。

$$\text{延命率}(T/C\%) = \frac{\text{被検化合物投与群の平均生存日数}}{\text{対照群の平均生存日数}} \times 100$$

結果は第1表に示すとおりである。

第1表

化合物番号(*)	R	投与量 (mg/kg/日)	T/C (%)
1	-Cl	50	131
2	-OCH <sub>3</sub>	50	143
4	-NHCH <sub>3</sub>	25	139
9	-NHCH <sub>2</sub> - 	50	134
10	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50	153
11	-N 	50	131

\*実施例中に表示した。

第1表から明らかな如く、本発明化合物には上記の癌細胞を移植されたマウスにおいて、延命効果があることが認められた。

次に本発明の実施例を挙げて説明する。

#### 実施例1

4-アニリノ-2-クロル-5-ニトロピリミジン1.0gをエタノール30mlに溶解し、w-2ラネーニッケル1.0gを加え常温常圧にて接触還元する(水素消費量300-350ml)。触媒を濾過し、濾液を減圧留去する。残渣を2N塩酸2ml、水5ml、酢酸5mlに溶解し氷冷する。これに亜硝酸ナトリウム0.16gの水2ml水溶液を15分を要して滴下し、更に氷冷下30分搅拌する。

次いで室温で1時間搅拌し、析出する結晶を吸引濾過し、水洗後風乾する。ベンゼン-石油ベンジンの混液より再結晶すると無色針状晶の5-クロル-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号1)が0.48g(収率52%)得られる。

#### 実施例2

5-クロル-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号1)0.30gをメタノール30mlに溶解し、炭酸カリウム0.30gを加え4時間室温で搅拌する。次いでメタノールを留去し、残渣を水洗し、風乾する。イソプロピルエーテルより再結晶すると、無色針状晶の5-メトキシ-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号2)が0.17g(収率58%)得られる。

#### 実施例3

5-クロル-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号1)0.10gをエタノール20mlに溶解し、フェノール0.12g、炭酸カリウム0.10gを加え8時間室温で搅拌する。溶媒を留去し、水洗したのち風乾し、ベンゼン-n-ヘキサンの混液より再結晶すると無色針状晶の5-フェノキシ-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号3)が0.06g(収率48%)得られる。

## 実施例 4

5-クロル-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号1) 0.10gをジメチルホルムアミド3mlに溶解し、40%メチルアミン水溶液0.5ml加え、50℃で30分加温する。氷水で希釈し析出する結晶を吸引濾過し、水洗したのち風乾する。ベンゼンより再結晶すると無色針状晶の5-メチルアミノ-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号4)が0.08g(収率82%)得られる。

## 実施例 5

5-クロル-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号1) 0.05gをジメチルホルムアミド3mlに溶解し、アニリン0.5ml加え実施例4と同様に処理しクロロホルムより再結晶すると無色微細針状晶の5-アミノ-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号5)が0.05g(収率80%)得られる。






## 実施例 6

5-クロル-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号1) 0.25gをエタノール30mlに溶解し、ベンジルメルカプタン0.20g炭酸カリウム0.30g加え8時間室温で攪拌する。濾過し、濾液を減圧留去する。析出する結晶をクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣をベンゼンより再結晶すると無色針状晶の5-ベンジルチオ-3-フェニル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(化合物番号6)が0.40g(収率97%)得られる。

## 実施例 7

実施例1~6と同様にして第2表に示す化合物を得た。尚表中には実施例1~6で得た化合物もあわせて記載した。

第 2 表

化合物番号	(I)式中 R	mp (°C)	NMR ( $\delta$ ppm in CDCl <sub>3</sub> *)	IR $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup>
1	-Cl	152-153	9.45 (s, 1H), 8.40-7.40 (m, 5H)	1570, 1370
2	-OCH <sub>3</sub>	98-99	9.29 (s, 1H), 8.35-7.30 (m, 5H), 4.10 (s, 3H)	1605, 1575
3	-O- 	139-141	9.28 (s, 1H), 8.40-7.00 (m, 10H)	1605, 1570
4	-NHCH <sub>3</sub>	185-187	8.98 (s, 1H), 8.40-7.30 (m, 5H), 5.60 (broad, 1H), 3.10 (d, 3H)	3250, 1605
5	-NH- 	204-205	9.90 (broad, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.30-7.00 (m, 10H)	3230, 1605
6	-SCH <sub>2</sub> - 	126-129	9.24 (s, 1H), 8.30-7.00 (m, 10H), 4.45 (s, 2H)	1595, 1560
7	-OH	247-249	9.15 (s, 1H), 8.30-7.30 (m, 5H)	3050, 1620, 1490
8	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	109-111	9.27 (s, 1H), 8.40-7.30 (m, 5H), 4.55 (q, 2H), 1.54 (t, 3H)	1600, 1570
9	-NHCH <sub>2</sub> - 	178-180	8.94 (s, 1H), 8.30-7.10 (m, 10H), 6.20 (broad, 1H), 4.70 (d, 2H)	3240, 1610
10	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	130-132	8.98 (s, 1H), 8.30-7.20 (m, 5H), 3.25 (s, 6H)	1605
11	-N 	175-177	8.98 (s, 1H), 8.40-7.20 (m, 5H), 3.90-3.50 (m, 4H), 2.40-2.00 (m, 4H)	1605

\* 化合物番号7のみd<sub>2</sub>-DMSOを用いた。

昭和57年11月9日

特許庁長官 若杉和夫 殿

特開昭59-62594(5)

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

7. 補正の内容

1. 事件の表示

昭和57年 特 許 願第 171172号

2. 発明の名称

3, 5 - ジ置換 - トリアゾロピリミジン誘導体  
およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住 所 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

名 称 エスエス製薬株式会社

代表者 泰 道 直 方

4. 代 理 人

住 所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(〒103)

共同ビル 電話(669)090470

氏 名 (6870) 弁理士 有 賀 三 幸

住 所 同 上

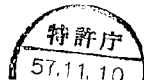
氏 名 (7756) 弁理士 高 野 登志雄

住 所 同 上

氏 名 (8632) 弁理士 小 野 信 夫

5. 補正命令の日付

自 発



(1) 明細書中、第3頁、第14行

「それらの」とあるを

「その」と訂正する。

(2) 同、第4頁、第2行

「その」とあるを

「それらの」と訂正する。

(3) 同、第6頁、第2行

「Perkin I,」とあるを

「Perkin Trans. I,」と訂正する。

(4) 同、第6頁、下から3行ないし下から2行

「アルコール類、メルカブタン類あるいは活

性メチレン化合物」とあるを

「アルコール類あるいはメルカブタン類」と

訂正する。

(5) 同、第10頁、第14行

「0.10 g 加え」とあるを

「0.10 g を加え」と訂正する。

(6) 同、第11頁、第5行及び同、第16行

「0.5 ml 加え」とあるを

「0.5 ml を加え」と訂正する。

(7) 同、第12頁、第5行

「メルカブタン 0.20 g 炭酸カリウム 0.30

g 加え」とあるを

「メルカブタン 0.20 g、炭酸カリウム 0.30

g を加え」と訂正する。